



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) EP 0 502 119 B1

(12) EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

(45) Date of publication and mention
of the grant of the patent:
31.01.1996 Bulletin 1996/05

(51) Int. Cl.⁶: A61K 9/16, A61K 9/50,
A01N 25/26

(21) Application number: 91901106.4

(86) International application number: PCT/US90/06519

(22) Date of filing: 08.11.1990

(87) International publication number: WO 91/07171
(30.05.1991 Gazette 1991/12)

(54) LIPOSHERES FOR CONTROLLED DELIVERY OF SUBSTANCES
LIOSPHÄREN ZUR KONTROLLIERTEN SUBSTANZABGABE
LIOSPHÈRES D'ADMINISTRATION RÉGULÉE DE SUBSTANCES

(84) Designated Contracting States:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(30) Priority: 13.11.1989 US 435546

(43) Date of publication of application:
09.09.1992 Bulletin 1992/37

(73) Proprietor: Domb, Abraham J.
Efrat, Israel 90453 (IL)

(72) Inventors:
• DOMB, Abraham, J.
Baltimore, MD 21209 (US)
• MANIAR, Mano
Baltimore, MD 21237 (US)



(74) Representative: Bassett, Richard Simon et al
Nottingham NG1 1LE (GB)

(56) References cited:
EP-A- 0 042 249 EP-A- 0 167 825
EP-A- 0 177 368 EP-A- 0 209 870
EP-A- 0 270 460 EP-A- 0 274 431
WO-A-85/00011 US-A- 3 804 776
US-A- 4 332 796

Remarks:

The file contains technical information submitted
after the application was filed and not included in this
specification

Note: Within nine months from the publication of the mention of the grant of the European patent, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to the European patent granted. Notice of opposition shall be filed in written reasoned statement. It shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (A (1) European Patent Convention).

Experimental Design.

Forty birds, randomly divided into two groups of 20 birds each, were injected intramuscularly in pectoral muscle. The birds were bled seven times. Ten birds from each group were bled at each bleeding.

The blood samples were allowed to clot for two hours at room temperature, after which the samples were centrifuged and the serum was removed and frozen until assay. On the ninth day five birds from each group were autopsied to study histopathology of injection site.

Group A received 1 ml/kg of Dabicycline 100 (10% oxytetracycline).

Group B received 1.18 ml/kg of LS100 (8.5% oxytetracycline).

The volume (dosage) varied from bird to bird, depending on their individual weight.

Biological Assay.

The drug levels in blood serum samples were determined using the disk diffusion assay. In this assay, antisera is mixed with agar in a petri dish. Depending on the amount of antibiotic present in the sample placed in a well in the agar, a visible area forms around the well as the antibiotic diffuses out of the well and is precipitated by the antisera. The control was a solution of oxytetracycline in untreated bird serum. The minimum concentration detectable by the assay is 0.2 µg/ml.

Results.

The mean serum concentrations in µg/ml of oxytetracycline following treatment are shown in Table 13.

Treatment with Dabicycline 100 yielded very high serum levels, 19.9 µg/ml and 15.2 µg/ml, at three hours and six hours following administration, respectively. Dabicycline injected birds maintained serum levels of 2.1 µg/ml and 0.4 µg/ml at 24 hours and 48 hours, respectively.

In contrast, the oxytetracycline lipospheres yielded a low peak value and extended the period of release of the oxytetracycline into the blood. The lipospheres yielded serum levels of 2.8 µg/ml and 1.5 µg/ml at 3 hours and 6 hours and serum levels of 4.1 µg/ml, 1.87 µg/ml and 0.7 µg/ml at 24 hours, 48 hours, and 72 hours, respectively.

Potential clinical and therapeutic values for serum oxytetracycline concentrations for the treatment of organisms sensitive to oxytetracycline are in the range of 0.15 to 1.5 µg/ml.

Table 13

Mean Oxytetracycline Serum Levels following Injection of Oxytetracycline or Oxytetracycline lipospheres.		
Hours post- injection	conventional oxytetracycline (10%)	oxytetracycline lipospheres (8.5%)
3	19.9 ± 5.9	2.8 ± 3.1
6	15.2 ± 3.4	1.53 ± 0.6
24	2.1 ± 1.1	4.1 ± 2.0
48	0.4 ± 0.24	1.87 ± 0.74
72	0.2 ± 0.25	0.7 ± 0.48
96	0.04 ± 0.13	0.19 ± 0.16

In summary, the conventional oxytetracycline formulation shows an initial burst release at the first six hours with some release at 24 hours. The liposphere formulation released drug in a controlled fashion for 48 hours, with some release up to 96 hours.

Claims

Claims for the following Contracting States : AT, BE, CH, LI, DE, DK, FR, GB, IT, LU, NL, SE

1. A liposphere comprising

a spherical structure having a diameter of greater than one micron and less than 250 microns, including a core formed of a hydrophobic material that is a solid at a temperature of 25°C or greater and a phospholipid coating surrounding the core.

wherein the hydrophobic ends of the phospholipid are embedded in the solid core and the hydrophilic ends of the phospholipid are exposed on the surface of the liposphere.

2. The liposphere of claim 1 further comprising a compound to be delivered or released.
3. The liposphere of claim 2 wherein the solid core includes the compound.
4. The liposphere of claim 2 wherein the solid core is formed by the compound and a vehicle that is a solid at approximately 25°C or greater.
5. The liposphere of claim 2 wherein the compound is incorporated into or attached to the phospholipid.
6. The liposphere of claim 4 wherein the vehicle is selected from the group consisting of natural, regenerated and synthetic waxes, fatty acid esters, high fatty alcohols, solid hydrogenated plant oils, paraffins, hard fat, and biodegradable natural and synthetic polymers.
7. The liposphere of claim 2 wherein the compound is a biologically active agent selected from the group consisting of pharmaceutical compounds for enteral, parenteral or topical administration to humans or other animals, agents for pest control, and agents for agricultural applications.
8. The liposphere of claim 7 wherein the pharmaceutical compound is selected from the group consisting of anesthetics, analgesics, antibiotics, antifungals, antivirals, chemotherapeutic agents, neuroactive compounds, antiinflammatory, anti-arrhythmic compounds, anticoagulant, vasoactive compounds, vaccines and combinations thereof.
9. The liposphere of claim 8 wherein the anesthetic is a local anesthetic.
10. The liposphere of claim 9 wherein the local anesthetic is selected from the group consisting of marcaine, procaine, chlorprocaine, cocaine, lidocaine, tetracaine, mepivacaine, etidocaine, bupivacaine, dibucaine, prilocaine, benzoxinate, proparacaine, benzocaine, butamben, and combinations thereof.
11. The liposphere of claim 8 wherein the anesthetic is a compound selected from the group consisting of halothane, isoflurane, enflurane, and methoxyflurane.
12. The liposphere of claim 7 wherein the agents for pest control are selected from the group consisting of insecticides, insect repellents, rodenticides, and insect growth regulators.
13. The liposphere of claim 12 wherein the agent is selected from the group consisting of N,N-diethyl-m-toluamide, (S)-methoprene [isopropyl (2E,4E,7S)-11-methoxy-3,7,11-trimethyl-2,4-dodecadienoate], pyrethrins, piperonyl butoxide, N-octyl bicycloheptene dicarboximide, and 2,3:4,5-Bis (2-butylene) tetrahydro-2-furaldehyde, dimethyl phthalate, 1,3-ethyl hexanediol, 1-(3-cyclohexan-1-ylcarbonyl)-2-methylpiperidine, 1-(3-cyclohexan-1-ylcarbonyl)-2-piperidine, phosphorothioic acid O,O-diethyl O-[6-methyl-2-(1-methylethyl)-4-pyrimidinyl] ester, plants oils, 2-(2-methylamino-ethyl)-pyridine, 3-(methylaminomethyl)-pyridine, cadaverine, 1,8-diaminooctane, spermine, polyethyl enamine, cypermethrin, permethrin, carbofuran, chlormequat, carbendazim, benomyl, fentinhydroxide, n-decanoic and dodecanoic carboxylic acids, polydial and azadiractin.
14. The lipospheres of claim 12 further comprising compounds selected from the group consisting of skin supplements, fragrances, antiperspirants and deodorants.
15. The liposphere of claim 13 wherein the agent is N,N-diethyl-m-toluamide in a concentration of between 1 and 50%.
16. The liposphere of claim 7 wherein the agent for agricultural application is selected from the group consisting of nutrients, fungicides, insecticides, plant hormones, and herbicides.
17. The liposphere of claim 7 wherein the agent is an antigen.
18. The liposphere of claim 17 wherein the solid core is formed by the antigen in combination with a carrier.
9. The liposphere of claim 17 wherein antigen is incorporated into or onto the phospholipid layer.

21/37

20. The liposphere of claim 17 wherein the liposphere, or components of the liposphere, have adjuvant activity.
21. The liposphere of claim 17 further comprising an adjuvant.
- 6 22. The liposphere of claim 21 wherein the adjuvant is derived from or present in a bacterial cell.
23. The liposphere of claim 21 wherein either the antigen or the adjuvant is toxic if administered to an animal when not encapsulated within the liposphere.
- 10 24. The liposphere of claim 17 wherein, in the absence of the liposphere, the antigen does not elicit antibody production against the agent from which the antigen is derived.
25. The liposphere of claim 17 wherein the antigen is derived from an infectious agent selected from the group consisting of bacteria, viruses, fungi, and parasites.
- 15 26. The liposphere of claim 17 wherein the antigen blocks an immune response when administered to a human or animal.
27. The liposphere of claim 17 wherein the antigen is encapsulated within a liposome.
- 20 28. The liposphere of claim 17 wherein there is more than one antigen incorporated into or onto the liposphere.
29. The liposphere of claim 7 further comprising a pharmaceutically acceptable carrier for enteral administration to a patient.
- 25 30. The liposphere of claim 7 further comprising a pharmaceutically acceptable carrier for topical administration to a patient.
31. The liposphere of claim 7 further comprising a pharmaceutically acceptable carrier for parenteral administration to a patient.
- 30 32. The liposphere of claim 7 wherein the solid core is formed by active agent in combination with a carrier and the ratio of biologically active agent to solid core to phospholipid is between 1:0.01 and 1:100:100.
33. The liposphere of claim 7 in a carrier for topical administration to plants.
- 35 34. The lipospheres of claim 1 wherein the core material is soluble in an organic solvent.
35. A method of making lipospheres comprising a spherical structure having a diameter of greater than one micron and less than 250 microns, including a core formed of a hydrophobic material that is a solid at a temperature of 25°C or greater, and a phospholipid coating surrounding the core, wherein the hydrophobic ends of the phospholipid are embedded in the solid core and the hydrophilic ends of the phospholipid are exposed on the surface of the liposphere, comprising
 - forming a non-aqueous liquid of the hydrophobic core material,
 - adding phospholipid and an aqueous solution to the liquid core material,
 - 45 mixing the liquid core material and phospholipid until a suspension of lipospheres is formed, and rapidly cooling the liquid core material and phospholipid.
36. The method of claim 35 further comprising sonicating the liquid core material and phospholipid after mixing.
- 50 37. The method of claim 36 wherein the liquid core material and phospholipid are heated during mixing.
38. The method of claim 35 wherein the liquid core material includes an organic solvent, further comprising evaporating substantially all of the solvent while mixing the core material and phospholipid.
- 55 39. The method of claim 38 further comprising adding the aqueous solution to the evaporated core material-phospholipid mixture and mixing until a suspension of lipospheres is formed.
40. The method of claim 35 further comprising melting the material to form the liquid core material.

41. The method of claim 35 further comprising adding a compound to the core material.
42. The method of claim 35 further comprising adding a compound to the phospholipid.
43. The method of claim 35 further comprising adding a compound to the aqueous solution.
44. A liposphere according to any one of Claims 1 to 34 for use in medicine.

Claims for the following Contracting States : ES, GR

1. A method of making lipospheres comprising a spherical structure having a diameter of greater than one micron and less than 250 microns, including a core formed of a hydrophobic material that is a solid at a temperature of 25°C or greater, and a phospholipid coating surrounding the core, wherein the hydrophobic ends of the phospholipid are embedded in the solid core and the hydrophilic ends of the phospholipid are exposed on the surface of the liposphere comprising:
 - forming a non-aqueous liquid of the hydrophobic core material,
 - adding phospholipid and an aqueous solution to the liquid core material,
 - mixing the liquid core material and phospholipid until a suspension of lipospheres is formed, and
 - rapidly cooling the liquid core material and phospholipid.
2. The method of claim 1 further comprising sonicating the liquid core material and phospholipid after mixing.
3. The method of claim 2 wherein the liquid core material and phospholipid are heated during mixing.
4. The method of claim 1 wherein the liquid core material includes an organic solvent, further comprising evaporating substantially all of the solvent while mixing the core material and phospholipid.
5. The method of claim 4 further comprising adding the aqueous solution to the evaporated core material-phospholipid mixture and mixing until a suspension of lipospheres is formed.
6. The method of claim 1 further comprising melting the material to form the liquid core material.
7. The method of claim 1 further comprising adding a compound to the core material.
8. The method of claim 1 further comprising adding a compound to the phospholipid.
9. The method of claim 1 further comprising adding a compound to the aqueous solution.
10. The method of claim 1 wherein the liposphere further comprises a compound to be delivered or released.
11. The method of claim 10 wherein the solid core includes the compound.
12. The method of claim 10 wherein the solid core is formed by the compound and a vehicle that is a solid at approximately 25°C or greater.
13. The method of claim 10 wherein the compound is incorporated into or attached to the phospholipid.
14. The method of claim 12 wherein the vehicle is selected from the group consisting of natural, regenerated and synthetic waxes, fatty acid esters, high fatty alcohols, solid hydrogenated plant oils, paraffins, hard fat, and biodegradable natural and synthetic polymers.
15. The method of claim 10 wherein the compound is a biologically active agent selected from the group consisting of pharmaceutical compounds for enteral, parenteral or topical administration to humans or other animals, agents for pest control, and agents for agricultural applications.
16. The method of claim 15 wherein the pharmaceutical compound is selected from the group consisting of anesthetics, analgesics, antibiotics, antifungals, antivirals, chemotherapeutic agents, neuroactive compounds, antiinflammatory, antiarrhythmic compounds, anticoagulant, vasoactive compounds, vaccines and combinations thereof.

17. The method of claim 16 wherein the anesthetic is a local anesthetic.
18. The method of claim 17 wherein the local anesthetic is selected from the group consisting of marcaine, procaine, chlorprocaine, cocaine, lidocaine, tetracaine, mepivacaine, etidocaine, bupivacaine, dibucaine, prilocaine, benzoxinate, proparacaine, benzocaine, butamben, and combinations thereof.
19. The method of claim 16 wherein the anesthetic is a compound selected from the group consisting of halothane, isoflurane, enflurane, and methoxyflurane.
20. The method of claim 15 wherein the agents for pest control are selected from the group consisting of insecticides, insect repellents, rodenticides, and insect growth regulators.
21. The method of claim 20 wherein the agent is selected from the group consisting of N,N-diethyl-m-toluamide, (S)-methoprene [isopropyl (2E, 4E, 7S)-11-methoxy-3,7,11-trimethyl-2,4-dodecadienoate], pyrethrins, piperonyl butoxide, N-octyl bicycloheptene dicarboximide, and 2,3 : 4,5-Bis (2-butylene) tetrahydro-2-furaldehyde, dimethyl phthalate, 1,3-ethyl hexanediol, 1-(3-cyclohexan-1-ylcarbonyl)-2-methylpiperidine, 1-(3-cyclohexan-1-ylcarbonyl)-2-piperidine, phosphorothioic acid O,O-diethyl O-[6-methyl-2-(1-methylethyl)-4-pyrimidinyl] ester, plants oils, 2-(2-methylamino-ethyl)-pyridine, 3-(methylaminomethyl)-pyridine, cadaverine, 1,8-diaminooctane, spermine, polyethyl enimine, cypermethrin, permethrin, carbofuran, chlormequat, carbendazim, benomyl, fentinhydroxide, n-decanoic and dodecanoic carboxylic acids, polydogal and azadiractin.
22. The method of claim 20 further comprising compounds selected from the group consisting of skin supplements, fragrances, antiperspirants and deodorants.
23. The method of claim 21 wherein the agent is N,N-diethyl-m-toluamide in a concentration of between 1 and 50%.
24. The method of claim 15 wherein the agent for agricultural application is selected from the group consisting of nutrients, fungicides, insecticides, plant hormones, and herbicides.
25. The method of claim 15 wherein the agent is an antigen.
26. The method of claim 25 wherein the solid core is formed by the antigen in combination with a carrier.
27. The method of claim 25 wherein antigen is incorporated into or onto the phospholipid layer.
28. The method of claim 25 wherein the liposphere, or components of the liposphere, have adjuvant activity.
29. The method of claim 25 further comprising an adjuvant.
30. The method of claim 29 wherein the adjuvant is derived from or present in a bacterial cell.
31. The method of claim 29 wherein either the antigen or the adjuvant is toxic if administered to an animal when not encapsulated within the liposphere.
32. The method of claim 25 wherein, in the absence of the liposphere, the antigen does not elicit antibody production against the agent from which the antigen is derived.
33. The method of claim 25 wherein the antigen is derived from an infectious agent selected from the group consisting of bacteria, viruses, fungi, and parasites.
34. The method of claim 25 wherein the antigen blocks an immune response when administered to a human or animal.
35. The method of claim 25 wherein the antigen is encapsulated within a liposome.
36. The method of claim 25 wherein there is more than one antigen incorporated into or onto the liposphere.
37. The method of claim 15 further comprising a pharmaceutically acceptable carrier for enteral administration to a patient.

38. The method of claim 15 further comprising a pharmaceutically acceptable carrier for topical administration to a patient.
39. The method of claim 15 further comprising a pharmaceutically acceptable carrier for parenteral administration to a patient.
40. The method of claim 15 wherein the solid core is formed by active agent in combination with a carrier and the ratio of biologically active agent to solid core to phospholipid is between 1:0.01 and 1:100:100.
41. The method of claim 15 in a carrier for topical administration to plants.
42. The method of claim 1 wherein the core material is soluble in an organic solvent.

Patentansprüche

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : AT, BE, CH, LI, DE, DK, FR, GB, IT, LU, NL, SE,

1. Liposphäre, umfassend eine kugelige Struktur eines Durchmessers von größer als 1 Mikron und kleiner als 250 Mikron mit einem aus einem bei einer Temperatur von 25°C oder mehr festen hydrophoben Material gebildeten Kern und einem den Kern umhüllenden Phospholipidüberzug, wobei die hydrophoben Enden des Phospholipids in den festen Kern eingebettet sind und die hydrophilen Enden des Phospholipids auf der Liposphärenoberfläche freiliegen.
2. Liposphäre nach Anspruch 1, weiterhin umfassend eine abzugebende oder freizusetzende Verbindung.
3. Liposphäre nach Anspruch 2, wobei der feste Kern die Verbindung enthält.
4. Liposphäre nach Anspruch 2, wobei der feste Kern aus der Verbindung und einem bei etwa 25°C oder mehr festen Vehikel gebildet ist.
5. Liposphäre nach Anspruch 2, wobei die Verbindung in das Phospholipid eingearbeitet ist oder an diesem haftet.
6. Liposphäre nach Anspruch 4, wobei das Vehikel aus der Gruppe natürliche, regenerierte und synthetische Wachse, Fettsäureester, hohe Fetalkohole, feste hydrierte Pflanzenöle, Paraffine, hartes Fett und biologisch abbaubare natürliche und synthetische Polymere ausgewählt ist.
7. Liposphäre nach Anspruch 2, wobei die Verbindung aus einem biologisch aktiven Mittel, ausgewählt aus der Gruppe Arzneimittelverbindungen zur enteralen, parenteralen oder topischen Verabreichung an Menschen oder sonstige Tiere, Mittel zur Schädlingsbekämpfung und Mittel für landwirtschaftliche Anwendungen besteht.
8. Liposphäre nach Anspruch 7, wobei die Arzneimittelverbindung aus der Gruppe Anästhetika, Analgetika, Antibiotika, Mittel gegen Pilze, Mittel gegen Viren, Chemotherapeutika, neuroaktive Verbindungen, entzündungshemmende Verbindungen, Antiarrhythmika, Antikoagulantien, gefäßaktive Verbindungen, Impfstoffe und Kombinationen derselben ausgewählt ist.
9. Liposphäre nach Anspruch 8, wobei es sich bei dem Anästhetikum um ein Lokalanästhetikum handelt.
10. Liposphäre nach Anspruch 9, wobei das Lokalanästhetikum aus der Gruppe Marcaine, Procaine, Chlorprocaine, Cocaine, Lidocaine, Tetracaine, Mepivacaine, Etidocaine, Bupivacaine, Dibucaine, Prilocaine, Benzoxinate, Proparacaine, Benzocaine, Butamben und Kombinationen derselben ausgewählt ist.
11. Liposphäre nach Anspruch 8, wobei es sich bei dem Anästhetikum um eine Verbindung aus der Gruppe Halothane, Isoflurane, Enflurane und Methoxyflurane handelt.
12. Liposphäre nach Anspruch 7, wobei die Schädlingsbekämpfungsmittel aus der Gruppe Insektizide, Abwehrmittel gegen Insekten, Mittel gegen Nagetiere und Steuerstoffe für das Insektenwachstum ausgewählt ist.
13. Liposphäre nach Anspruch 12, wobei das Mittel aus der Gruppe N,N-Diethyl-m-toluamid, (S)-Methoprene [isopropyl(2E,4E,7S)-11-methoxy-3,7,11-trimethyl-2,4-dodecadienoat], Pyrethrine, Piperonylbutoxid, M-Octylbicyclohep-

tendicarboximid und 2,3:4,5-Bis-(2-butenyl)-tetrahydro-2-furaldehyd, Dimethylphthalat, 1,3-Ethylhexandiol, 1-(3-Cyclohexan-1-ylcarbonyl)-2-methylpiperidin, 1-(3-Cyclohexan-1-ylcarbonyl)-2-piperidin, Phosphorothioesäure, O,O-Diethyl-O-[6-methyl-2-(1-methylethyl)-4-pyrimidinyl]-ester, Pflanzenöle, 2-(2-Methylaminoethyl)-pyridin, 3-(Methylaminomethyl)-pyridin, Cadaverin, 1,8-Diaminooctan, Spermin, Polyethylenimin, Cypermethrin, Permethrin, Carbofuran, Chlormequat, Carbendazim, Benomyl, Fentinhydroxid, n-Decansäure und Dodecansäuren, Polydogal und Azadiractin ausgewählt ist.

14. Liposphäre nach Anspruch 12, weiterhin umfassend Verbindungen aus der Gruppe Hautergänzungsstoffe, Aromen, schweißhemmende Mittel und Deodorantien.

15. Liposphäre nach Anspruch 13, wobei es sich bei dem Mittel um N,N-Diethyl-m-toluamid in einer Konzentration zwischen 1 und 50% handelt.

16. Liposphäre nach Anspruch 7, wobei das Mittel für landwirtschaftliche Anwendungen aus der Gruppe Nährstoffe, Fungizide, Insektizide, Pflanzenhormone und Herbizide ausgewählt ist.

17. Liposphäre nach Anspruch 7, wobei das Mittel aus einem Antigen besteht.

18. Liposphäre nach Anspruch 17, wobei der feste Kern aus dem Antigen in Kombination mit einem Träger gebildet ist.

19. Liposphäre nach Anspruch 17, wobei das Antigen in die Phospholipidschicht eingearbeitet ist oder sich auf dieser befindet.

20. Liposphäre nach Anspruch 17, wobei das Liposphäre (selbst) oder Komponenten desselben Hilfsaktivität aufweist (aufweisen).

21. Liposphäre nach Anspruch 17, weiterhin umfassend ein Hilfsmittel.

22. Liposphäre nach Anspruch 21, wobei das Hilfsmittel von einer Bakterienzelle herrührt oder in einer solchen enthalten ist.

23. Liposphäre nach Anspruch 21, wobei entweder das Antigen oder das Hilfsmittel bei Verabreichung an ein Tier in nicht im Liposphären eingekapselter Form toxisch ist.

24. Liposphäre nach Anspruch 17, wobei das Antigen in Abwesenheit des Liposphären eine Antikörperbildung gegen das Mittel, aus dem das Antigen herrührt, provoziert.

25. Liposphäre nach Anspruch 17, wobei das Antigen von einem infektiösen Material, ausgewählt aus der Gruppe Bakterien, Viren, Pilze und Parasiten herrührt.

26. Liposphäre nach Anspruch 17, wobei das Antigen bei Verabreichung an einen Menschen oder ein Tier eine Immunantwort blockiert.

27. Liposphäre nach Anspruch 17, wobei das Antigen in einem Liposom eingekapselt ist.

28. Liposphäre nach Anspruch 17, wobei mehr als ein Antigen in das Liposphäre eingearbeitet ist oder sich auf diesem befindet.

29. Liposphäre nach Anspruch 7, weiterhin umfassend einen pharmazeutisch akzeptablen Träger zur enterischen Verabreichung an einen Patienten.

30. Liposphäre nach Anspruch 7, weiter umfassend einen pharmazeutisch akzeptablen Träger zur topischen Verabreichung an einen Patienten.

31. Liposphäre nach Anspruch 7, weiter umfassend einen pharmazeutisch akzeptablen Träger für die parenterale Verabreichung an einen Patienten.

32. Liposphäre nach Anspruch 7, wobei der feste Kern aus einem aktiven Mittel in Kombination mit einem Träger gebildet ist und das Verhältnis biologisch aktives Mittel/fester Kern/Phospholipid zwischen 1/0/0,01 und 1/100/100 liegt.

33. Liposphäre nach Anspruch 7 in einem Träger zur topischen Verabreichung an Pflanzen.

34. Liposphäre nach Anspruch 1, wobei das Kernmaterial in einem organischen Lösungsmittel löslich ist.

35. Verfahren zur Herstellung von Liposphären mit kugelliger Struktur eines Durchmessers von größer als 1 Mikron und kleiner als 250 Mikron, umfassend einen aus einem bei einer Temperatur von 25°C oder höher festen hydrophoben Material gebildeten Kern und einen den Kern einhüllenden Phospholipidüberzug, wobei die hydrophoben Enden des Phospholipids in den festen Kern eingebettet sind und die hydrophilen Enden des Phospholipids auf der Liposphärenoberfläche freiliegen, durch Zubereiten einer nicht-wässrigen Flüssigkeit des hydrophoben Kernmaterials, Zusetzen eines Phospholipids und einer wässrigen Lösung zu dem flüssigen Kernmaterial, Vermischen des flüssigen Kernmaterials mit dem Phospholipid bis zur Bildung einer Liposphärensuspension und rasches Abkühlen des flüssigen Kernmaterials und Phospholipids.

36. Verfahren nach Anspruch 35, weiterhin umfassend die Beschallung des flüssigen Kernmaterials und Phospholipids nach dem Vermischen.

37. Verfahren nach Anspruch 36, wobei das flüssige Kernmaterial und das Phospholipid während des Mischens erwärmt werden.

38. Verfahren nach Anspruch 35, wobei das flüssige Kernmaterial ein organisches Lösungsmittel enthält und praktisch das gesamte Lösungsmittel während des Mischens des Kernmaterials mit dem Phospholipid verdampft wird.

39. Verfahren nach Anspruch 38, weiterhin umfassend den Zusatz der wässrigen Lösung zu dem eingedampften Kernmaterial/Phospholipid-Gemisch und das Vermischen bis zum Erhalt einer Liposphärensuspension.

40. Verfahren nach Anspruch 35, weiterhin umfassend das Aufschmelzen des Materials zur Bildung des flüssigen Kernmaterials.

41. Verfahren nach Anspruch 35, weiterhin umfassend den Zusatz einer Verbindung zu dem Kernmaterial.

42. Verfahren nach Anspruch 35, weiterhin umfassend den Zusatz einer Verbindung zu dem Phospholipid.

43. Verfahren nach Anspruch 35, weiterhin umfassend den Zusatz einer Verbindung zu der wässrigen Lösung.

44. Liposphäre nach einem der Ansprüche 1 bis 34 zur Verwendung in der Medizin.

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : ES, GR

1. Verfahren zur Herstellung von Liposphären mit kugelliger Struktur eines Durchmessers von größer als 1 Mikron und kleiner als 250 Mikron, umfassend einen aus einem bei einer Temperatur von 25°C oder höher festen hydrophoben Material gebildeten Kern und einen den Kern einhüllenden Phospholipidüberzug, wobei die hydrophoben Enden des Phospholipids in den festen Kern eingebettet sind und die hydrophilen Enden des Phospholipids auf der Liposphärenoberfläche freiliegen, durch Zubereiten einer nicht-wässrigen Flüssigkeit des hydrophoben Kernmaterials, Zusetzen eines Phospholipids und einer wässrigen Lösung zu dem flüssigen Kernmaterial, Vermischen des flüssigen Kernmaterials mit dem Phospholipid bis zur Bildung einer Liposphärensuspension und rasches Abkühlen des flüssigen Kernmaterials und Phospholipids.

2. Verfahren nach Anspruch 1, weiterhin umfassend die Beschallung des flüssigen Kernmaterials und Phospholipids nach dem Vermischen.

3. Verfahren nach Anspruch 2, wobei das flüssige Kernmaterial und das Phospholipid während des Mischens erwärmt werden.

4. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das flüssige Kernmaterial ein organisches Lösungsmittel enthält und praktisch das gesamte Lösungsmittel während des Mischens des Kernmaterials mit dem Phospholipid verdampft wird.

5. Verfahren nach Anspruch 4, weiterhin umfassend den Zusatz der wässrigen Lösung zu dem eingedampften Kernmaterial/Phospholipid-Gemisch und das Vermischen bis zum Erhalt einer Liposphärensuspension.

6. Verfahren nach Anspruch 1, weiterhin umfassend das Aufschmelzen des Materials zur Bildung des flüssigen Kernmaterials.
7. Verfahren nach Anspruch 1, weiterhin umfassend den Zusatz einer Verbindung zu dem Kernmaterial.
- 5 8. Verfahren nach Anspruch 1, weiterhin umfassend den Zusatz einer Verbindung zu dem Phospholipid.
9. Verfahren nach Anspruch 1, weiterhin umfassend den Zusatz einer Verbindung zu der wäßrigen Lösung.
- 10 10. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das Liposphäre weiterhin eine abzugebende oder freizusetzende Verbindung enthält.
11. Verfahren nach Anspruch 10, wobei der feste Kern die Verbindung enthält.
- 15 12. Verfahren nach Anspruch 10, wobei der feste Kern aus der Verbindung und einem bei etwa 25°C oder höher festen Vehikel gebildet ist.
13. Verfahren nach Anspruch 10, wobei die Verbindung in das Phospholipid eingearbeitet ist oder an diesem haftet.
- 20 14. Verfahren nach Anspruch 12, wobei das Vehikel aus der Gruppe natürliche, regenerierte und synthetische Wachse, Fettsäureester, hohe Fettalkohole, feste hydrierte Pflanzenöle, Paraffine, hartes Fett und biologisch abbaubare natürliche und synthetische Polymere ausgewählt ist.
- 25 15. Verfahren nach Anspruch 10, wobei die Verbindung aus einem biologisch aktiven Mittel, ausgewählt aus der Gruppe Arzneimittelverbindungen zur enteralen, parenteralen oder topischen Verabreichung an Menschen oder sonstige Tiere, Mittel zur Schädlingsbekämpfung und Mittel für landwirtschaftliche Anwendungen besteht.
- 30 16. Verfahren nach Anspruch 15, wobei die Arzneimittelverbindung aus der Gruppe Anästhetika, Analgetika, Antibiotika, Mittel gegen Pilze, Mittel gegen Viren, Chemotherapeutika, neuroaktive Verbindungen, entzündungshemmende Verbindungen, Antiarrhythmika, Antikoagulantien, gefäßaktive Verbindungen, Impfstoffe und Kombinationen derselben ausgewählt ist.
17. Verfahren nach Anspruch 16, wobei es sich bei dem Anästhetikum um ein Lokalanästhetikum handelt.
- 35 18. Verfahren nach Anspruch 17, wobei das Lokalanästhetikum aus der Gruppe Marcaine, Procaine, Chlorprocaine, Cocaine, Lidocaine, Tetracaine, Mepivacaine, Etidocaine, Bupivacaine, Dibucaine, Prilocaine, Benzoxinate, Proparacaine, Benzocaine, Butamben und Kombinationen derselben ausgewählt ist.
- 40 19. Verfahren nach Anspruch 16, wobei es sich bei dem Anästhetikum um eine Verbindung aus der Gruppe Halothane, Isoflurane, Enflurane und Methoxyflurane handelt.
20. Verfahren nach Anspruch 15, wobei die Schädlingsbekämpfungsmittel aus der Gruppe Insektizide, Abwehrmittel gegen Insekten, Mittel gegen Nagetiere und Steuerstoffe für das Insektenwachstum ausgewählt ist.
- 45 21. Verfahren nach Anspruch 20, wobei das Mittel aus der Gruppe N,N-Diethyl-m-toluamid, (S)-Methoprene [Isopropyl(2E,4E,7S)-11-methoxy-3,7,11-trimethyl-2,4-dodecadienoat], Pyrethrine, Piperonylbutoxid, N-Octylbicycloheptendicarboximid und 2,3:4,5-Bis-(2-butenyl)-tetrahydro-2-furaldehyd, Dimethylphthalat, 1,3-Ethylhexandiol, 1-(3-Cyclohexan-1-ylcarbonyl)-2-methylpiperidin, 1-(3-Cyclohexan-1-ylcarbonyl)-2-piperidin, Phosphorothioesäure, O,O-Diethyl-O-[6-methyl-2-(1-methylethyl)-4-pyrimidinyl]-ester, Pflanzenöle, 2-(2-Methylaminoethyl)-pyridin, 3-(Methylaminomethyl)-pyridin, Cadaverin, 1,8-Diaminooctan, Spermin, Polyethylenimin, Cypermethrin, Permethrin, Carbofuran, Chlormequat, Carbenfendazim, Benomyl, Fentinhydroxid, n-Decansäure und Dodecansäuren, Polydogial und Azadiractin ausgewählt ist.
- 50 22. Verfahren nach Anspruch 20, weiterhin umfassend Verbindungen aus der Gruppe Hautergänzungsstoffe, Aromen, schweißhemmende Mittel und Deodorantien.
- 55 23. Verfahren nach Anspruch 21, wobei es sich bei dem Mittel um N,N-Diethyl-m-toluamid in einer Konzentration zwischen 1 und 50% handelt.

24. Verfahren nach Anspruch 15, wobei das Mittel für landwirtschaftliche Anwendungen aus der Gruppe Nährstoffe, Fungizide, Insektizide, Pflanzenhormone und Herbizide ausgewählt ist.
25. Verfahren nach Anspruch 15, wobei das Mittel aus einem Antigen besteht.
26. Verfahren nach Anspruch 25, wobei der feste Kern aus dem Antigen in Kombination mit einem Träger gebildet ist.
27. Verfahren nach Anspruch 25, wobei das Antigen in die Phospholipidschicht eingearbeitet ist oder sich auf dieser befindet.
28. Verfahren nach Anspruch 25, wobei das Liposphäre (selbst) oder Komponenten desselben Hilfsaktivität aufweist (aufweisen).
29. Verfahren nach Anspruch 25, weiterhin umfassend ein Hilfsmittel.
30. Verfahren nach Anspruch 29, wobei das Hilfsmittel von einer Bakterienzelle herrührt oder in einer solchen enthalten ist.
31. Verfahren nach Anspruch 29, wobei entweder das Antigen oder das Hilfsmittel bei Verabreichung an ein Tier in nicht im Liposphären eingekapselter Form toxisch ist.
32. Verfahren nach Anspruch 25, wobei das Antigen in Abwesenheit des Liposphären eine Antikörperbildung gegen das Mittel, aus dem das Antigen herrührt, provoziert.
33. Liposphäre nach Anspruch 25, wobei das Antigen von einem infektiösen Material, ausgewählt aus der Gruppe Bakterien, Viren, Pilze und Parasiten herrührt.
34. Verfahren nach Anspruch 25, wobei das Antigen bei Verabreichung an einen Menschen oder ein Tier eine Immunantwort blockiert.
35. Verfahren nach Anspruch 25, wobei das Antigen in einem Liposom eingekapselt ist.
36. Verfahren nach Anspruch 25, wobei mehr als ein Antigen in das Liposphäre eingearbeitet ist oder sich auf diesem befindet.
37. Verfahren nach Anspruch 15, weiterhin umfassend einen pharmazeutisch akzeptablen Träger zur enterischen Verabreichung an einen Patienten.
38. Verfahren nach Anspruch 15, weiter umfassend einen pharmazeutisch akzeptablen Träger zur topischen Verabreichung an einen Patienten.
39. Verfahren nach Anspruch 15, weiter umfassend einen pharmazeutisch akzeptablen Träger für die parenterale Verabreichung an einen Patienten.
40. Verfahren nach Anspruch 15, wobei der feste Kern aus einem aktiven Mittel in Kombination mit einem Träger gebildet ist und das Verhältnis biologisch aktives Mittel/fester Kern/Phospholipid zwischen 1/0,01 und 1/100/100 liegt.
41. Verfahren nach Anspruch 15 in einem Träger zur topischen Verabreichung an Pflanzen.
42. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das Kernmaterial in einem organischen Lösungsmittel löslich ist.

Revendications

Revendications pour les Etats contractants suivants : AT, BE, CH, LI, DE, DK, FR, GB, IT, LU, NL, SE,

1. Liposphère comprenant :

une structure sphérique ayant un diamètre supérieur à 1 µm et inférieur à 250 µm, comprenant :
un coeur formé d'un matériau hydrophobe qui est un solide à une température de 25°C ou davantage, et
un enrobage de phospholipide entourant le coeur.

dans laquelle les extrémités hydrophobes du phospholipide sont noyées dans le coeur solide et les extrémités hydrophiles du phospholipide sont exposées à la surface de la liposphère.

2. Liposphère selon la revendication 1, comprenant en outre un composé destiné à être délivré ou libéré.
3. Liposphère selon la revendication 2, dans laquelle le coeur solide comprend le composé.
4. Liposphère selon la revendication 2, dans laquelle le coeur solide est formé par le composé et un véhicule qui est un solide à environ 25°C ou davantage.
5. Liposphère selon la revendication 2, dans laquelle le composé est incorporé dans le phospholipide ou fixé à celui-ci.
6. Liposphère selon la revendication 4, dans laquelle le véhicule est choisi dans l'ensemble constitué par les cires naturelles, régénérées et synthétiques, les esters d'acides gras, les alcools gras supérieurs, les huiles végétales hydrogénées solides, les paraffines, les graisses dures, et les polymères naturels et synthétiques biodégradables.
7. Liposphère selon la revendication 2, dans laquelle le composé est un agent biologiquement actif choisi dans l'ensemble constitué par les composés pharmaceutiques pour administration entérale, parentérale ou locale à des être humains ou à d'autres animaux, les agents de lutte contre les parasites, et les agents destinés à des applications pour l'agriculture.
8. Liposphère selon la revendication 7, dans laquelle le composé pharmaceutique est choisi dans l'ensemble constitué par les anesthésiques, les analgésiques, les antibiotiques, les antifongiques, les antiviraux, les agents chimiothérapeutiques, les composés neuroactifs, les anti-inflammatoires, les anti-arythmiques, les anticoagulants, les vasoactifs, les vaccins et leurs combinaisons.
9. Liposphère selon la revendication 8, dans laquelle l'anesthésique est un anesthésique local.
10. Liposphère selon la revendication 9, dans laquelle l'anesthésique local est choisi dans l'ensemble constitué par la marcaïne, la procaine, la chlorprocaine, la cocaïne, la lidocaïne, la tétracaïne, la mépivacaïne, l'étidocaïne, la bupivacaïne, la dibucaïne, la prilocaïne, le benzoxinate, la proparacaïne, la benzocaïne, le butoforme, et leurs combinaisons.
11. Liposphère selon la revendication 8, dans laquelle l'anesthésique est un composé choisi dans l'ensemble constitué par l'halothane, l'isoflurane, l'enflurane et le méthoxyflurane.
12. Liposphère selon la revendication 7, dans laquelle les agents de lutte contre les parasites sont choisis dans l'ensemble constitué par les insecticides, les répulsifs pour insectes, les rodenticides et les régulateurs de prolifération des insectes.
13. Liposphère selon la revendication 12, dans laquelle l'agent est choisi dans l'ensemble constitué par le N,N-diéthyl-m-toluamide, le [isopropyl(2E,4E,7S)-11-méthoxy-3,7,11-triméthyl-2,4-dodécadiénoate] de (S)-méthoprène, les pyréthrines, le butylate de pipéronyle, le N-octyldicycloheptènedicarboximide, et le 2,3:4,5-bis(2-butylène)tétrahydro-2-furaldéhyde, le phtalate de diméthyle, le 1,3-éthylhexanediol, la 1-(3-cyclohexane-1-ylcarbonyl)-2-méthyl-pipéridine, la 1-(3-cyclohexane-1-ylcarbonyl)-2-pipéridine, le phosphorothioate de O,O-diéthyl-O-[6-méthyl-2-(1-méthyléthyl)-4-pyrimidinyle], les huiles végétales, la 2-(2-méthylaminoéthyl)pyridine, la 3-(méthylaminométhyl)pyridine, la cadavérine, le 1,8-diaminooctane, la spermine, la polyéthylène-imine, la cyperméthrine, la perméthrine, le carbofuranne, le chlorméquat, le carben-dazime, le bénomyl, le fentinhydroxyde, l'acide carboxylique n-décanoïque, l'acide carboxylique dodécanoïque, le polydogial et l'azadiractine.
14. Liposphères selon la revendication 12, comprenant en outre des composés choisis dans l'ensemble constitué par les adjuvants pour la peau, les parfums, les antiperspirants et les déodorants.
15. Liposphère selon la revendication 13, dans laquelle l'agent est le N,N-diéthyl-m-toluamide à une concentration comprise entre 1 et 50 %.
16. Liposphère selon la revendication 7, dans laquelle l'agent destiné à une application pour l'agriculture est choisi dans l'ensemble constitué par les nutriments, les fongicides, les insecticides, les hormones végétales et les herbicides.

17. Liposphère selon la revendication 7, dans laquelle l'agent est un antigène.
18. Liposphère selon la revendication 17, dans laquelle le coeur solide est formé par l'antigène en combinaison avec un support.
19. Liposphère selon la revendication 17, dans laquelle l'antigène est incorporé dans ou sur la couche de phospholipide.
20. Liposphère selon la revendication 17, dans laquelle la liposphère, ou des composants de la liposphère, ont une activité d'adjuvant.
21. Liposphère selon la revendication 17, comprenant en outre un adjuvant.
22. Liposphère selon la revendication 21, dans laquelle l'adjuvant dérive d'une cellule bactérienne ou est présent dans une telle cellule.
23. Liposphère selon la revendication 21, dans laquelle l'antigène ou l'adjuvant est toxique si on l'administre à un animal alors qu'il n'est pas encapsulé à l'intérieur de la liposphère.
24. Liposphère selon la revendication 17, dans laquelle, en l'absence de liposphère, l'antigène ne provoque pas la production d'anticorps contre l'agent duquel dérive l'antigène.
25. Liposphère selon la revendication 17, dans laquelle l'antigène dérive d'un agent infectieux choisi dans l'ensemble constitué par les bactéries, les virus, les champignons et les parasites.
26. Liposphère selon la revendication 17, dans laquelle l'antigène bloque une réponse immunitaire quand on l'administre à un être humain ou à un animal.
27. Liposphère selon la revendication 17, dans laquelle l'antigène est encapsulé à l'intérieur d'un liposome.
28. Liposphère selon la revendication 17, dans laquelle il y a plus d'un antigène incorporé dans ou sur la liposphère.
29. Liposphère selon la revendication 7, comprenant en outre un support acceptable en pharmacie pour une administration entérale à un patient.
30. Liposphère selon la revendication 7, comprenant en outre un support acceptable en pharmacie pour une administration locale à un patient.
31. Liposphère selon la revendication 7, comprenant en outre un support acceptable en pharmacie pour une administration parentérale à un patient.
32. Liposphère selon la revendication 7, dans laquelle le coeur solide est formé par un agent actif en combinaison avec un support, et le rapport de l'agent biologiquement actif au coeur solide au phospholipide est compris entre 1/0,01 et 1/100/100.
33. Liposphère selon la revendication 7, dans un support pour administration locale à des plantes.
34. Liposphères selon la revendication 1, dans lesquelles le matériau de coeur est soluble dans un solvant organique.
35. Procédé de fabrication de liposphères comprenant une structure sphérique ayant un diamètre supérieur à 1 µm et inférieur à 250 µm, comprenant un coeur formé d'un matériau hydrophobe qui est un solide à une température de 25°C ou davantage, et un enrobage de phospholipide entourant le coeur, dans laquelle les extrémités hydrophobes du phospholipide sont noyées dans le coeur solide et les extrémités hydrophiles du phospholipide sont exposées à la surface de la liposphère,
 - comprenant
 - la formation d'un liquide non-aqueux du matériau de coeur hydrophobe,
 - l'addition de phospholipide et d'une solution aqueuse au matériau de coeur liquide,
 - le mélange du matériau de coeur liquide et du phospholipide jusqu'à ce que se forme une suspension de liposphères, et
 - le refroidissement rapide du matériau de coeur liquide et du phospholipide.

36. Procédé selon la revendication 35, comprenant en outre la sonication du matériau de coeur liquide et du phospholipide après mélange.

37. Procédé selon la revendication 36, dans lequel le matériau de coeur liquide et le phospholipide sont chauffés pendant le mélange.

38. Procédé selon la revendication 35, dans lequel, le matériau de coeur liquide comprend un solvant organique, comprenant en outre l'évaporation de pratiquement tout le solvant lors du mélange du matériau de coeur et du phospholipide.

39. Procédé selon la revendication 38, comprenant en outre l'addition de la solution aqueuse au mélange évaporé matériau de coeur-phospholipide et le mélange jusqu'à ce qu'il se forme une suspension de liposphères.

40. Procédé selon la revendication 35, comprenant en outre la fusion du matériau pour former le matériau de coeur liquide.

41. Procédé selon la revendication 35, comprenant en outre l'addition d'un composé au matériau de coeur.

42. Procédé selon la revendication 35, comprenant en outre l'addition d'un composé au phospholipide.

43. Procédé selon la revendication 35, comprenant en outre l'addition d'un composé à la solution aqueuse.

44. Liposphère selon l'une quelconque des revendications 1 à 34, destinée à être utilisée en médecine.

Revendications pour les Etats contractants suivants : ES, GR

1. Procédé de fabrication de liposphères comprenant une structure sphérique ayant un diamètre supérieur à 1 µm et inférieur à 250 µm, comprenant un coeur formé d'un matériau hydrophobe qui est un solide à une température de 25°C ou davantage, et un enrobage de phospholipide entourant le coeur, dans laquelle les extrémités hydrophobes du phospholipide sont noyées dans le coeur solide et les extrémités hydrophiles du phospholipide sont exposées à la surface de la liposphère,

comprenant
la formation d'un liquide non-aqueux du matériau de coeur hydrophobe,
l'addition de phospholipide et d'une solution aqueuse au matériau de coeur liquide,
le mélange du matériau de coeur liquide et du phospholipide jusqu'à ce que se forme une suspension de liposphères, et
le refroidissement rapide du matériau de coeur liquide et du phospholipide.

2. Procédé selon la revendication 1, comprenant en outre la sonication du matériau de coeur liquide et du phospholipide après mélange.

3. Procédé selon la revendication 2, dans lequel le matériau de coeur liquide et le phospholipide sont chauffés pendant le mélange.

4. Procédé selon la revendication 1, dans lequel le matériau de coeur liquide comprend un solvant organique, comprenant en outre l'évaporation de pratiquement tout le solvant lors du mélange du matériau de coeur et du phospholipide.

5. Procédé selon la revendication 4, comprenant en outre l'addition de la solution aqueuse au mélange évaporé matériau de coeur-phospholipide et le mélange jusqu'à ce qu'il se forme une suspension de liposphères.

6. Procédé selon la revendication 1, comprenant en outre la fusion du matériau pour former le matériau de coeur liquide.

7. Procédé selon la revendication 1, comprenant en outre l'addition d'un composé au matériau de coeur.

8. Procédé selon la revendication 1, comprenant en outre l'addition d'un composé au phospholipide.

9. Procédé selon la revendication 1, comprenant en outre l'addition d'un composé à la solution aqueuse.

10. Procédé selon la revendication 1, dans lequel la liposphère comprend en outre un composé destiné à être délivré ou libéré.
11. Procédé selon la revendication 10, dans lequel le coeur solide comprend le composé.
- 5 12. Procédé selon la revendication 10, dans lequel le coeur solide est formé par le composé et un véhicule qui est un solide à environ 25°C ou davantage.
13. Procédé selon la revendication 10, dans lequel le composé est incorporé dans le phospholipide ou fixé à celui-ci.
- 10 14. Procédé selon la revendication 12, dans lequel le véhicule est choisi dans l'ensemble constitué par les cires naturelles, régénérées et synthétiques, les esters d'acides gras, les alcools gras supérieurs, les huiles végétales hydrogénées solides, les paraffines, les graisses dures, et les polymères naturels et synthétiques biodégradables.
- 15 15. Procédé selon la revendication 10, dans lequel le composé est un agent biologiquement actif choisi dans l'ensemble constitué par les composés pharmaceutiques pour administration entérale, parentérale ou locale à des être humains ou à d'autres animaux, les agents de lutte contre les parasites, et les agents destinés à des applications pour l'agriculture.
- 20 16. Procédé selon la revendication 15, dans lequel le composé pharmaceutique est choisi dans l'ensemble constitué par les anesthésiques, les analgésiques, les antibiotiques, les antifongiques, les antiviraux, les agents chimiothérapeutiques, les composés neuroactifs, les anti-inflammatoires, les anti-arythmiques, les anticoagulants, les vasoactifs, les vaccins et leurs combinaisons.
- 25 17. Procédé selon la revendication 16, dans lequel l'anesthésique est un anesthésique local.
18. Procédé selon la revendication 17, dans lequel l'anesthésique local est choisi dans l'ensemble constitué par la marcaïne, la procaïne, la chlorprocaïne, la cocaïne, la lidocaïne, la tétracaïne, la mépivacaïne, l'étidocaïne, la bupivacaïne, la dibucaïne, la prilocaïne, le benzoxinate, la proparacaïne, la benzocaïne, le butoforme, et leurs combinaisons.
- 30 19. Procédé selon la revendication 18, dans lequel l'anesthésique est un composé choisi dans l'ensemble constitué par l'halothane, l'isoflurane, l'enflurane et le méthoxyflurane.
- 35 20. Procédé selon la revendication 15, dans lequel les agents de lutte contre les parasites sont choisis dans l'ensemble constitué par les insecticides, les répulsifs pour insectes, les rodenticides et les régulateurs de prolifération des insectes.
- 40 21. Procédé selon la revendication 20, dans lequel l'agent est choisi dans l'ensemble constitué par le N,N-diéthyl-m-toluamide, le [isopropyl(2E,4E,7S)-11-méthoxy-3,7,11-triméthyl-2,4-dodécadiénoate] de (S)-méthoprène, les pyréthrines, le butylate de pipéronyle, le N-octyldicycloheptènedicarboximide, et le 2,3:4,5-bis(2-butylène)tétrahydro-2-furaldéhyde, le phtalate de diméthyle, le 1,3-éthylhexanediol, la 1-(3-cyclohexane-1-ylcarbonyl)-2-méthylpipéridine, la 1-(3-cyclohexane-1-ylcarbonyl)-2-pipéridine, le phosphorothioate de O,O-diéthyl-O-[6-méthyl-2-(1-méthyléthyl)-4-pyrimidinyle], les huiles végétales, la 2-(2-méthylaminoéthyl)pyridine, la 3-(méthylaminométhyl)pyridine, la cadavérine, le 1,8-diaminooctane, la spermine, la polyéthylène-imine, la cyperméthrine, la perméthrine, le carbofuranne, le chlorméquat, le carbendazime, le bénomyl, le fentinhydroxyde, l'acide carboxylique n-décanoïque, l'acide carboxylique dodécanoïque, le polydogial et l'azadiractine.
- 45 22. Procédé selon la revendication 20, comprenant en outre des composés choisis dans l'ensemble constitué par les adjuvants pour la peau, les parfums, les anti-perspirants et les déodorants.
- 50 23. Procédé selon la revendication 21, dans lequel l'agent est le N,N-diéthyl-m-toluamide à une concentration comprise entre 1 et 50 %.
- 55 24. Procédé selon la revendication 15, dans lequel l'agent destiné à une application pour l'agriculture est choisi dans l'ensemble constitué par les nutriments, les fongicides, les insecticides, les hormones végétales et les herbicides.
25. Procédé selon la revendication 15, dans lequel l'agent est un antigène.

26. Procédé selon la revendication 25, dans lequel le coeur solide est formé par l'antigène en combinaison avec un support.
27. Procédé selon la revendication 25, dans lequel l'antigène est incorporé dans ou sur la couche de phospholipide.
- 5 28. Procédé selon la revendication 25, dans lequel la liposphère, ou des composants de la liposphère, ont une activité d'adjuvant.
29. Procédé selon la revendication 25, comprenant en outre un adjuvant.
- 10 30. Procédé selon la revendication 29, dans lequel l'adjuvant dérive d'une cellule bactérienne ou est présent dans une telle cellule.
31. Procédé selon la revendication 29, dans lequel l'antigène ou l'adjuvant est toxique si on l'administre à un animal alors qu'il n'est pas encapsulé à l'intérieur de la liposphère.
- 15 32. Procédé selon la revendication 25, dans lequel, en l'absence de liposphère, l'antigène ne provoque pas la production d'anticorps contre l'agent duquel dérive l'antigène.
- 20 33. Procédé selon la revendication 25, dans lequel l'antigène dérive d'un agent infectieux choisi dans l'ensemble constitué par les bactéries, les virus, les champignons et les parasites.
34. Procédé selon la revendication 25, dans lequel l'antigène bloque une réponse immunitaire quand on l'administre à un être humain ou à un animal.
- 25 35. Procédé selon la revendication 25, dans lequel l'antigène est encapsulé à l'intérieur d'un liposome.
36. Procédé selon la revendication 25, dans lequel il y a plus d'un antigène incorporé dans ou sur la liposphère.
- 30 37. Procédé selon la revendication 15, comprenant en outre un support acceptable en pharmacie pour une administration entérale à un patient.
38. Procédé selon la revendication 15, comprenant en outre un support acceptable en pharmacie pour une administration locale à un patient.
- 35 39. Procédé selon la revendication 15, comprenant en outre un support acceptable en pharmacie pour une administration parentérale à un patient.
- 40 40. Procédé selon la revendication 15, dans lequel le coeur solide est formé par un agent actif en combinaison avec un support, et le rapport de l'agent biologiquement actif au coeur solide au phospholipide est compris entre 1/0/0,01 et 1/100/100.
41. Procédé selon la revendication 15, dans un support pour administration locale à des plantes.
- 45 42. Procédé selon la revendication 1, dans lequel le matériau de coeur est soluble dans un solvant organique.

50

55